

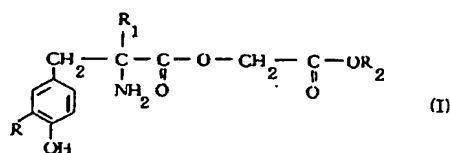
⑪ 特許出願公開

昭53—44539

(全 9 頁)

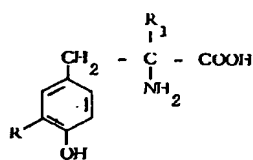
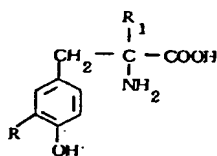
⑦④代理人 弁理士 青山葆 外1名

8. 一般式 I



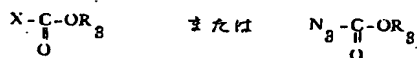
〔式中、R は水素原子または水酸基、R₁ は水素原子またはメチル基、R₂ はフェニルエチル基、炭素原子数 1～16 のアルキル基またはメチレン基で連結されていることもあるそれぞれ炭素原子数 6～16 の単環式または多環式の脂環式化合物残基を表わす。〕

で示される 2 - (8 - フェニル - 2 - アミノプロピオニルオキシ) 酢酸誘導体およびその塩の製造方法であつて、一般式



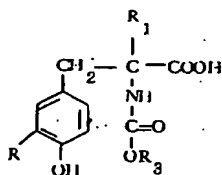
〔式中、R および R₁ は前記と同意義である。〕

で示される化合物に一般式



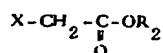
〔式中、X および R₃ は前記と同意義である。〕

で示される化合物を反応させて一般式



〔式中、R、R₁ および R₃ は前記と同意義である。〕

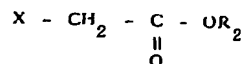
で示される化合物を得、これに一般式



特開 53-44539 (2)

〔式中、R および R₁ は前記と同意義。ただし、水酸基およびアミノ基の少くとも一つが保護されていることもある。〕

で示される化合物またはその反応性誘導体と一般式



〔式中、R₂ は前記と同意義。X はハロゲン原子である。〕

で示される化合物を反応させ、その反応生成物中に保護された水酸基またはアミノ基が存在する場合には該保護基を脱離せしめることを特徴とする一般式 I で示される化合物の製造方法。

9. 該保護基が基 $-\text{C} - \text{OR}_3$ (R₃ は脂肪族ま

O

たは芳香族残基、特に 1 - プチル基またはベンジル基である。) である第 8 項記載の製造方法。

10. 一般式

〔式中、R₂ および X は前記と同意義である。〕

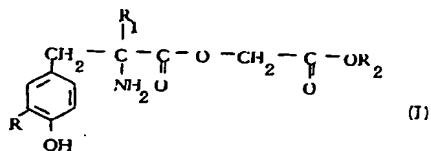
で示される化合物を反応させた後、保護基を脱離せしめることを特徴とする第 8 項記載の製造方法。

11. ベンゼン核上の水酸基が反応中、基 $-\text{C} - \text{OR}_3$

O

で保護されていることを特徴とする第 8 項～第 10 項のいずれかに記載の製造方法。

12. 一般式 J



〔式中、R は水素原子または水酸基、R₁ は水素原子またはメチル基、R₂ はフェニルエチル基、炭素原子数 1～16 のアルキル基またはメチレン基で連結されていることもあるそれぞれ炭素原子数 6～16 の単環式または多環式の脂環式化合物残基を表わす。〕

で示される 2 - (8 - フェニル - 2 - アミノプロピオニルオキシ) 酢酸誘導体および/またはその

生理学的に許容し得る塩を必須成分とする医薬。

1 3. 生理学的に許容し得る担体または希釈剤を含有する第1 2項記載の医薬。

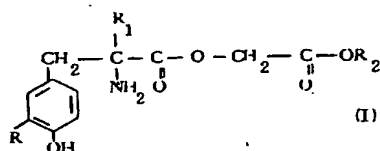
1 4. 心臓脈管系に作用する第1 2項または第1 3項のいずれかに記載の医薬。

1 5. 降圧剤である第1 2項～第1 3項のいずれかに記載の医薬。

1 6. 神経系に作用する第1 2項または第1 3項のいずれかに記載の医薬。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式 I



(式中、R は水素原子または水酸基、R₁ は水素原子またはメチル基、R₂ はフェニルエチル基、炭素原子数1～16のアルキル基またはメチレン基で連結されていることもあるそれぞれ炭素原子数6～16の単環式化合物残基、多環式化合物

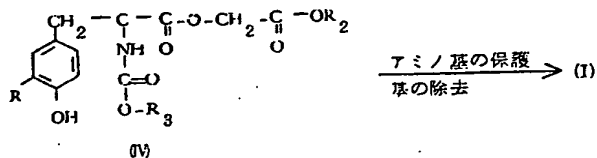
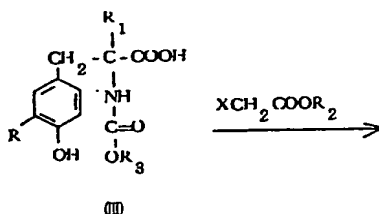
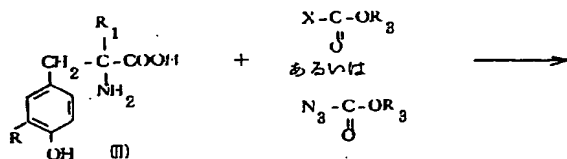
特開53-44539 3) 5字削除
1字挿入
の
残基または脂環式化合物残基を表わす。]

で示される2-(8-フェニル-2-アミノプロピオニルオキシ)酢酸の新規誘導体およびその塩、特にその生理学的に許容し得る酸付加塩、およびこれらの化合物の製造方法、並びにこれらの化合物を活性成分とするヒトおよび動物用医薬に関する。

一般式 I で示される化合物は、R が OH である場合および R と R₁ が共に水素原子である場合は L-立体配置をとり、R が水素原子で R₁ がメチル基である場合は D,L-立体配置をとる。

本発明に係る DOPA、α-メチル-DOPA およびチロシン誘導体は L-フェニルアラニンから誘導され、α-メチル-チロシン誘導体は D,L-フェニルアラニンから誘導される。

一般式 (I) で示される化合物は、ヒトおよび動物の治療に、就中、心臓脈管系分野および/または神経学分野において使用され得る医薬である。上記化合物は既知の方法、特に以下に示される反応式に従って製造できる。



この方法で製造する場合、ベンゼン核の OH 基を保護基、特に同じ脱離基 R₃-O-CO- で同様に保護した方がよい場合もある。

前記式中、R、R₁ および R₂ は一般式 (I) における意義と同じであり、X はハロゲン原子（好ましくは塩素もしくは臭素）を表わし、R₃ は脂肪族基もしくは芳香族基、好ましくはアミノ基の保護に適した 1-ブチルあるいはベンジル基を表わす。

式 (II) で示される α-アミノフェニル-プロピオン酸誘導体と X-C-OR₃ あるいは N₃-C-OR₃ との

縮合反応はアルカリ媒質中、室温で行うのが好ましい。X-C-OR₃ の場合には、ハロゲン化水素補

強剤として塩基を添加することが好ましい。

式 (II) の化合物とハロゲン化酢酸エステル、

X-CH₂-C-OR₂ との縮合反応は、好ましくはハロ

ゲン化水素補強剤としての塩基の存在下、ジメチ

ルホルムアミド (DMF) の如きアプロチック溶媒中で行われる。

この様にして得られた式(IV)の化合物を式(I)の化合物に導くためには NH_2 を遊離させることが必要である。これは酸で処理するか (例えば tert-ブチルオキシカルボニル誘導体の場合) あるいは接触水素添加分解反応により (例えばベンジルオキシカルボニル誘導体の場合) 行うことができる。

以下に実施例をあげて本発明をさらに詳細に説明する。実施例中、化合物の施光度は、95%エタノール溶液 (化合物濃度2%) にして、25℃で測定したものである。

実施例1 ラウリル L-2-[3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-アミノ-2-メチル-プロピオニルオキシ]アセテートおよびその酸性塩

(I): $\text{R}=\text{OH}$, $\text{R}_1=\text{CH}_3$, $\text{R}_2=\text{C}_{12}\text{H}_{25}$.
コード番号: SL 75-892

a) ベンジルククロ酸エステル

無水エーテル 530 ml にベンジルアルコール

れたベンジルククロ酸エステルを8時間以上を要して加える。この添加の間、溶液のpHは9~9.5に保つ。

次いでこれをエーテルで2回洗浄する。水相に氷冷した塩酸を加えて酸性にし、半分に希釈し、この溶液をエーテルで抽出する。このエーテル抽出液を合せ、水洗した後硫酸マグネシウムで乾燥し次いで蒸発させる。緑がかつた非常に粘着性のある残滓として得られるL-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸は精製することなしに次の反応に使用する。収量13.5g (収率=89%)

c) ラウリル L-2-[8-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオニルオキシ]アセテート

L-8-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸 10g (0.029モル)、ジメチル

特開昭53-44539(4)

57.3g (0.58モル) を溶かした溶液を氷浴に入れて冷却する。マグネチックスターで攪拌しながら、ホスゲン20g (0.58モル) を含むトルエン溶液 265 ml を滴々滴加する。

滴加が終了したら室温でさらに1時間攪拌した後、この混合物を一夜放置する。次いで50℃を超えない温度で溶液を蒸発させると粗ベンジルククロ酸エステルが無色の油状残滓として得られる。これは精製することなく次の反応に使用する。

b) L-8-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-メチル-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロピオン酸

2lの三角フラスコにL-8-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-アミノ-2-メチルプロピオン酸 22.9g (0.1モル)、硼砂 8.1g (0.1モル) および水 500 ml を入れる。全てが溶解するまで、窒素気流中、マグネチックスターを用いて攪拌し、2N水酸化ナトリウムでpHを9~9.5に調節する。次いで激しく攪拌し続けながら、ベンジルアルコール 0.15モルから得ら

ホルムアミド 45 ml、ジシクロヘキシルアミン 5.26g (0.029モル)、ラウリルククロアセテート 7.6g (0.029モル) (この化合物の製法についてはA. Danielら、J. org. chem. 1948, 13, 791頁参照) および沃化ナトリウム (触媒) 250 mg を混合する。この混合物を15時間攪拌する。次いで濾過によつてジシクロヘキシルアミンの塩酸塩を除去し、酢酸エチルで洗浄する。かつ色の油状物質を集め、これをシリカゲルカラムに通す。溶出液としては、最初は酢酸エチルとヘキサン (2:8) の混合物、次いで酢酸エチルとヘキサン (2.5:7.5) の混合物を用いる。淡黄色油状のラウリル L-2-[8-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオニルオキシ]アセテート 12g が得られる。(収率72%)

薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=5/5) で単一スポットを示す。R_f 値=0.64 [α]_D=+5.4°

d) ラウリル L-2-[3-(3,4-ジヒド

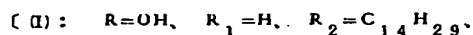
ロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロ
ピオニルオキシ)アセテートの酸性酢酸塩

イソプロピルアルコール 115 ml 中に先の化合
物 12g (0.021 モル) を入れ、この溶液を酢
酸 2.9g (0.023 モル) および 10% パラジウ
ム/炭素 1.2g の存在下で 24 時間大気圧で水素
添加分解する。

次いで触媒を濾過し、残渣を減圧下で蒸発乾固
する。固状の酢酸塩をエーテルにとり、濾過す
る。このラウリル L-2-(3-(3,4-ジヒドロキシ
フェニル)-2-アミノ-2-メチルプロ
ピオニルオキシ)アセテートの酸性酢酸塩を、数
滴のイソプロピルアルコールを含む酢酸エチルで
8 回再結晶する。

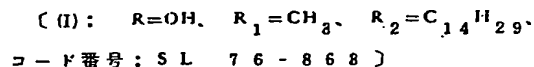
116℃で融解する細かい光沢のある結晶性の
塩が得られる。収量 7.7g (収率 65%)

実施例 2 テトラデシル L-2-(3-(3,4-ジヒドロ
キシフェニル)-2-アミノプロ
ピオニルオキシ)アセテートおよびその塩酸塩



) - 2 - アミノプロピオニルオキシ)アセテート
塩酸塩 14.6g が白色結晶として得られる。融点
148℃、収率 60% $[\alpha]_D^{25} = +4.8^\circ$

実施例 3 n-テトラデシル L-2-(3-(3,4-ジヒ
ドロキシフェニル)-2-アミノ
2-メチルプロピオニルオキシ)アセテートおよ
びその酸性酢酸塩



コード番号: SL 76-868
実施例 1 および 2 に記載した方法と類似の方法
でベンジルクロロ酢酸エステル、L-3-(3,4-
ジヒドロキシフェニル)-2-ベンジルオキシ
カルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸およ
び n-テトラデシル L-2-(3-(3,4-ジ
ヒドロキシフェニル)-2-ベンジルオキシカル
ボニルアミノ-2-メチルプロピオニルオキシ)
アセテート (黄色の油状液体で、収率は 79%)
を順次製造する。

この最終生成物 10g (0.167 モル)、イソ
プロピルアルコール 100 ml、酢酸 2.8g (0.0

コード番号: SL 75-890)

a) 実施例 1 に記載した方法と類似の方法でベ
ンジルクロロ酢酸エステル、次いでガラス状の生
成物である L-8-(3,4-ジヒドロキシフェニ
ル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノプロ
ピオン酸 (これは精製することなく使用する。)、
次いでテトラデシル L-2-(3-(3,4-ジ
ヒドロキシフェニル)-2-ベンジルオキシカル
ボニルアミノプロピオニルオキシ)アセテート (68℃
で融解する) を順次製造する。

b) イソプロピルアルコール 450 ml に溶かし
た上記最後の化合物 29.3g (0.05 モル) を、
大気圧中で約 20 時間、ベンジルクロライド 6.6
5g (0.0525 モル) および 10% パラジウム
/炭素 3g の存在下で水素添加分解する。

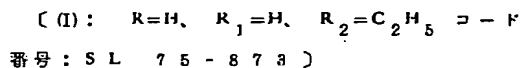
触媒を濾過した後、濾液を減圧下に蒸発乾固す
る。残渣をエーテルにつけて濾過し、この生成物
をイソプロピルアルコールおよび酢酸エチル (4
: 6) の混合物で数回再結晶するとテトラデシル
L-2-(3-(3,4-ジヒドロキシフェニル

184 モル) および 10% パラジウム/炭素 1g
の混合物を大気圧で約 24 時間水素添加分解する。

触媒を濾過した後、濾液を蒸発乾固し、得られ
た酢酸塩の沈殿をエーテルにとり濾過する。

生成物をイソプロピルアルコールを数滴含有す
る酢酸エチルで 8 回再結晶すると n-テトラデシ
ル L-2-(3-(3,4-ジヒドロキシフェニ
ル)-2-アミノ-2-メチルプロピオニルオキ
シ)アセテートの酸性酢酸塩の白色結晶 6.6g を
得る (収率 71%)。融点 123.5℃ $[\alpha]_D^{25} = +5.8^\circ$

実施例 4 エチル L-2-(3-(4-ヒ
ドロキシフェニル)-2-アミノプロピオニルオキ
シ)酢酸エステルおよびその塩酸塩



コード番号: SL 75-873)

a) アジド酢酸-1-ブチルエステル

酢酸 48 ml に 1-ブチルオキシカルボニルヒ
ドラジン 60g を入れ約 80℃で溶解させる。次い
で水 72 ml で希釈し、氷-食塩浴で -2℃に冷却

する。

マグネシウムスラリーで攪拌しながら、水 48 ml に溶解した硝酸ナトリウム 84.6 g を温度を約 0℃ に保ちながら滴々滴加する。添加終了後、1 時間半攪拌を続け、水 60 ml で希釈した後上層の有機層を傾斜法でとる。水層を 3～4 回ベンタンで抽出し、その抽出液を先の有機層と混合する。得られた溶液を水 30 ml ずつで 5 回、次いで 1 N の炭酸カリウム溶液 60 ml ずつで 8 回、最後に水 60 ml ずつで 8 回洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、常温で溶液を蒸発させる。

粗アジド酸 - 1 - ブチルエステル 59 g (収率 97%) が得られ、これは精製することなく使用する。この化合物の沸点は 84℃ / 12 mmHg である。

b) 先の実施例に記載した条件と類似の条件下で 1 - ブチルオキシ - カルボニル - L - チロシン中間体を製造する。この化合物は市販品を使用してもよい。


c) エチル L - 2 - (3 - (4 - ヒドロキシ

フェニル) - 2 - アミノプロピオニルオキシ) 酢酸エステルの塩酸塩

1 - ブチルオキシカルボニル - L - チロシン 7 g (0.025 モル)、ジシクロヘキシルアミン 4.58 g (0.025 モル) およびプロモ酢酸エチル 4.18 g (0.025 モル) の混合物を 40 ml のジノチルホルムアミド中で 15 時間攪拌する。生成したジシクロヘキシルアミンの臭化水素酸塩を濾過し酢酸エチルで洗浄する。濾液を合せて減圧下に蒸発乾固する。得られた油状残液を酢酸エチルにとり、2 N 硫酸溶液で 2 回、水で 1 回、重炭酸カリウム溶液で 2 回、最後に水で 1 回洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥した後、この溶液を蒸発乾固する。得られた油状残液を、塩化水素ガス 1.8 g (0.05 モル) を含む酢酸 50 ml に溶解する。30 分間放置した後、減圧下で蒸発乾固し、イソプロパノールおよびエーテルの混合物で数回再結晶する。融点 176℃ の塩酸塩 5.7 g (収率 75%) が得られる。[α]_D²⁰ = +12.2°

実施例 5 アダマンチル L - 2 - (3 - (3,

4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ) アセテートおよびその酸性酢酸塩

(I): R=OH, R₁=CH₃, R₂=
コード番号: SL 76-861)

a) アダマンチルクロロアセテート

クロロアセチルクロライド 24.8 g (0.22 モル) および 1 - ヒドロシアダマンタン 80.4 g (0.2 モル) の混合物を、溶液となるまで 50～60℃ の油浴で加熱する。冷却するとアダマンチルクロロアセテートが析出する。この混合物に氷水を加えた後、エーテルで抽出する。有機層を水洗し、次いで重炭酸カリウム溶液で洗浄した後、もう一度水洗し、乾燥した後蒸発乾固する。最小量のヘキサンで 1 回再結晶すると、光沢のある白色結晶 30.3 g が得られる。融点 75℃、収率 66%。

b) L - 3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - メチル - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - プロピオン酸

実施例 1 に記載した方法でこの化合物を製造することができる。

c) アダマンチル L - 2 - (3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ) アセテート

先の実施例に記載の方法と類似の条件下でこの化合物を製造することができる。かつ色の油状物質が得られ、これをシリカゲルカラムに通す。溶出液としては、最初はヘキサンと酢酸エチル (8:2) の混合物、次いでヘキサンと酢酸エチル (7:3) の混合物を用いる。

この様にしてかなり厚みのある、ガラス質の淡黄色化合物 7.6 g を得ることができる。収率 49%、[α]_D²⁰ = +8.3°

d) アダマンチル L - 2 - (3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ) - アセテートの酸性酢酸塩 酢酸 1.95 g (0.0154 モル) および 10% パラジウム/炭素 760 号の存在下で、イソプロ

ビルアルコール 80 ml 中のアダマンチル L-2 - (3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ) アセテート 7.6 g (0.014 モル) を 24 時間大気圧下で水素添加分解する。

反応終了後、触媒を濾過し、濾液を蒸発乾固する。残液をエーテルにとり濾過する。生成物を少量のエーテルを加えた酢酸エチルおよびイソプロピルアルコール (6:4) の混合物で 8 回再結晶する。アダマンチル L-2 - (3 - (3,4 - ジヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ) アセテートの塩酸塩 3.1 g を得る。融点 139℃、収率 45%

実施例 6 オクチル D, L-2 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ) アセテートおよびその塩酸塩

(II): $R=H$, $R_1=CH_3$, $R_2=n-C_8H_{17}$
コード番号: SL 76-877)

a) D, L-8 - (4 - ベンジルオキシカルボニル

ルオキシフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオン酸

D, L- α -ノチルチロシン 2.15 g (0.11 モル) を水 220 ml に懸濁し、2 N 苛性ソーダ溶液を加えて pH を 8~9 に調節する。この懸濁液を攪拌しておき、ベンジルアルコール 0.264 モルから得られたクロロ酢酸ベンジルエステルをおよそ 2 時間を要して加える。この間、2 N 苛性ソーダ溶液を加えて pH を 8~9 に保つ。その後室温でさらに 2 時間攪拌する。半ば冷却した塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチル層を水で 8 回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固すると非常に粘稠な黄色油が得られる。これはそのまま使用する。

b) オクチル D, L-2 - (3 - (4 - ベンジルオキシカルボニルオキシフェニル) - 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ) アセテート

上で得た化合物 2.04 g (0.044 モル)、ジメチルホルムアミド 65 ml、ジシクロヘキシルア

2字挿入

ミン 7.25 g (0.04 モル)、オクチルクロロアセテート 8.8 g (0.04 モル) および次化ナトリウム (触媒) 250 粒からなる混合物を 15 時間攪拌する。生成したジシクロヘキシルアミンの塩酸塩を濾過し、酢酸エチルで洗浄した後、濾液を蒸発させる。残液を酢酸エチルにとり、水、酸および重炭酸カリウムで数回洗浄する。この溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発乾固する。油状残液をシリカゲルカラムに入れ、酢酸エチル/ヘキサンの混合物を用いて溶出すると無色の油状物質が得られる。

c) オクチル D, L-2 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニルオキシ) - アセテートの塩酸塩

上で得た化合物 16.6 g (0.0262 モル)、イソプロピルアルコール 145 ml、ベンジクロライド 3.5 g (0.0275 モル)、および 10% パラジウム/炭素 2.5 g からなる混合物を大気圧下で 24 時間水素添加分解する。触媒を濾過し、濾液を蒸発乾固する。塩酸塩をエーテルにとり濾

過する。酢酸エチル/イソプロパノールの混合物で再結晶して白色結晶を得る。融点 (メトラー) = 169℃

上記実施例に示した化合物及び類似の方法により製造された化合物を以下の表 I に挙げる。化合物の構造は分析、IR スペクトルおよび NMR スペクトルにより確認した。


表 I

| 化合物番号 | コード番号 | R | R ₁ | R ₂ | 特 性 融点 (°C) |
|----------|-----------|----|-----------------|-----------------------------------|-------------------|
| 1 (実施例1) | SL 75-892 | OH | CH ₃ | C ₁₂ H ₂₅ | 酸性誘導体 m. P. 116 |
| 2 (実施例2) | SL 75-890 | OH | H | C ₁₄ H ₂₉ | 塩 酸 塩 m. P. 148 |
| 3 (実施例3) | SL 76-863 | OH | CH ₃ | C ₁₄ H ₂₉ | 酸性誘導体 m. P. 123.5 |
| 4 (実施例4) | SL 75-873 | H | H | C ₂ H ₅ | 塩 酸 塩 m. P. 176 |
| 5 (実施例5) | SL 76-861 | OH | CH ₃ | 7-ブテンチル | 酸性誘導体 m. P. 189 |
| 6 | SL 75-855 | OH | H | C ₂ H ₅ | 塩 酸 塩 m. P. 173 |
| 7 | SL 75-856 | OH | H | n-C ₈ H ₁₇ | 塩 酸 塩 m. P. 155 |
| 8 | SL 75-857 | OH | H | n-C ₁₂ H ₂₅ | 塩 酸 塩 m. P. 146 |
| 8 | SL 75-858 | OH | H | n-C ₁₆ H ₃₃ | 塩 酸 塩 m. P. 146 |
| 10 | SL 75-874 | H | H | n-C ₈ H ₁₇ | 塩 酸 塩 m. P. 168 |
| 11 | SL 75-875 | H | H | n-C ₁₂ H ₂₅ | 塩 酸 塩 m. P. 164 |
| 12 | SL 75-876 | H | H | n-C ₁₆ H ₃₃ | 塩 酸 塩 m. P. 168 |

表 I (つづき)

| 化合物番号 | コード番号 | R | R ₁ | R ₂ | 特 性 融点 (°C) |
|-------|-----------|----|-----------------|---|-----------------|
| 13 | SL 75-888 | OH | H | n-C ₁₁ H ₂₃ | 塩 酸 塩 m. P. 151 |
| 14 | SL 75-889 | OH | H | n-C ₁₈ H ₃₇ | 塩 酸 塩 m. P. 149 |
| 15 | SL 75-891 | OH | CH ₃ | C ₂ H ₅ | 中性誘導体 m. P. 146 |
| 16 | SL 75-893 | OH | CH ₃ | n-C ₁₆ H ₃₃ | 酸性誘導体 m. P. 124 |
| 17 | SL 75-899 | OH | H | n-C ₁₀ H ₂₁ | 塩 酸 塩 m. P. 154 |
| 18 | SL 75-900 | OH | H | -CH ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅ | 塩 酸 塩 m. P. 173 |
| 19 | SL 76-904 | OH | CH ₃ | n-C ₈ H ₁₇ | 酸性誘導体 m. P. 114 |
| 20 | SL 76-859 | OH | CH ₃ | CH ₃ -CH ₂ -C-CH ₃ CH ₃ | 酸性誘導体 m. P. 135 |
| 21 | SL 76-860 | OH | CH ₃ | n-C ₈ H ₁₇ | 酸性誘導体 m. P. 118 |
| 22 | SL 76-862 | OH | CH ₃ | -CH ₂ -(CH ₂) ₉ -CH ₃ | 酸性誘導体 m. P. 111 |

表 J (つづき)

| 化合物番号 | コード番号 | R | R ₁ | R ₂ | 特 性 融点 (°C) |
|-----------|-----------|----|-----------------|--|-------------------|
| 23 | SL 76-864 | OH | CH ₃ | -CH ₂ -  | 酸性誘導体 m. P. 155 |
| 24 | SL 76-875 | OH | CH ₃ | n-C ₁₈ H ₃₇ | 酸性誘導体 m. P. 115 |
| 25 | SL 76-876 | OH | CH ₃ | n-C ₁₅ H ₃₁ | 酸性誘導体 m. P. 120.5 |
| 26 | SL 77-856 | OH | CH ₃ | 7-ブテンチルメチル | 酸性誘導体 m. P. 176 |
| 27 | SL 77-857 | OH | CH ₃ | t-ブチル | 酸性誘導体 m. P. 156 |
| 28 | SL 77-858 | OH | CH ₃ | is-ブチル | 酸性誘導体 m. P. 158 |
| 29 (実施例6) | SL 76-877 | H | CH ₃ | n-C ₈ H ₁₇ | 塩 酸 塩 m. P. 169 |
| 30 | SL 76-878 | H | CH ₃ | n-C ₁₂ H ₂₅ | 塩 酸 塩 m. P. 155 |

本発明に係る化合物を薬理実験にかけたところ、
 神経系および心臓血管系分野において価値ある
 性質を示した。また、この一連の化合物の毒性は、
 特に経口投与の場合には、11号が弱
 弱いことがわかった。

RがOH、R₁がHである式(I)の化合物は、ス
 ラーク・ドレー系 (Sprague-Dawley) の雄ラ
 ットにおいて、モルヒネによつて引き起こされる
 カタレプシーに対して強い活性を呈する。例えば
 SL 75-867およびSL 75-890の
 DA50値(50%有効量)(腹腔内投与)は、
 800mg/kgであり、対照化合物として選んだL-
 3,4-ジヒドロキシフェニルアラニンもしくはL-
 DOPAのDA50値は同じ実験条件下に於
 いて6000mg/kgであつた。

RがH、R₁がCH₃である式(II)の化合物、特に
 SL 76-877および76-878の化合物
 は脳内カテコールアミンの減少作用に関して、α-
 メチルチロシンのメチルエステルよりも活性が
 強い。

RがOHであり、R₁がHである式(II)の化合物

およびRがHであり、 R_1 が CH_3 である式(I)の化合物は、とりわけパーキンソン病の治療に有効である。これは経口投与に適した通常の全ゆる剤型（例えば錠剤、糖衣錠、ゼラチン被覆丸剤、カプセル剤、薬包、飲料用溶液または懸濁液など）にして投与する。投与量は一投与単位当たり、例えば0.100～0.800gであり、1日投与量としては、0.100～8gが適している。

RがOHであり、 R_1 が CH_3 である式(I)の化合物あるいはRおよび R_1 が共に水素を表わす一般式(I)の化合物は抗中枢性高血圧作用を示す。この研究は、オカモトまたはチャールスリバー系の遺伝的高血圧症雄ラットを用いて行つた。これらの化合物は、心臓の搏動に感知し得る程の影響を与えることなく、心臓収縮性の動脈圧を降下せしめた。50mg/kgの投与量の場合、化合物を投与してから2時間後において、20～66%の収縮性血圧降下が観察され、24時間後に於いても15～54%の減少がみられた。最も活性の強かつた化合物はSL 75-892、SL 76-86

8およびSL 76-861であつた。これら8種の化合物と、 α -メチル-DOPAとを比較した結果を以下の表IIに示す。

RがOHであり、 R_1 が CH_3 である式(I)の化合物またはRおよび R_1 が共に水素である式(I)の化合物は種々のタイプの高血圧の治療に有効である。その投与方法は、RがOHであり、 R_1 がHである化合物の場合に示したものと同様であるが、この場合の一日の投与量は、通常さらに低く、0.100g～5gである。これらの化合物は非常に持続性が良いので、たびたび投与する必要がない。

式(I)の化合物は経口投与するのが好ましいが、直腸投与または非経口投与に適した剤型にして投与することもできる。

表 II

| 化 合 物 | 投与量 mg/kg (腹腔内投与) | 動物数 | 血 圧 (コントロール値) (mm/Hg) | 8 時間 | | 24 時間 | |
|-----------------------|-------------------------|-----|-----------------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|
| | | | | Δ (mmHg) | $\Delta\%$ | Δ (mmHg) | $\Delta\%$ |
| プラセボ | — | 5 | 205±10.7 | -9±5.6 | | +1±2.9 | |
| α -メチル DOPA | 50 | 5 | 200±6.3 | -14±10.6 | -7 | -7±8.9 | -4 |
| SL75-892 | 50 | 5 | 197±3.0 | -28±8.1 | -14 | -15±9.0 | -8 |
| SL76-861 | 50 | 5 | 197±2.6 | -61±10.4 | -31 | -46±15.6 | -23 |
| SL76-863 | 50 | 5 | 207±4.4 | -19±5.6 | -9 | -23±8.9 | -11 |